

HEMORRAGIA ALVEOLAR

Caso clínico y discusión

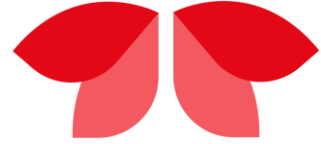
IRENE CALABUIG SAIS

VEGA JOVANÍ CASANO

COLABORACIÓN DE MIGUEL PERDIGUERO GIL

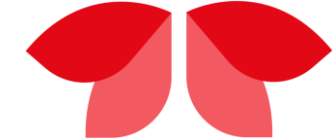
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO ALICANTE

13-DICIEMBRE-2019



Antecedentes

- Mujer de 15 años.
- Constitución delgada. Hace deporte en el gimnasio.
- Piercing en la lengua y varios tatuajes.
- No RAMc.
- Fumadora de tabaco (20cig/día, fines de semana) y marihuana (ocasional). No hábito enólico.
- Escoliosis lumbar.
- Asma alérgico, en tratamiento con Salbutamol a demanda.
- Trastorno adaptativo (desde los 10 años) por problemas familiares.
- Intervenida de colecistectomía (2014).
- Sin tratamiento habitual.
- AF: Abuela con artritis reumatoide.



2017, CCEE Reumatología

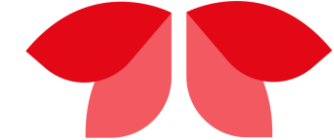
ANA 1/2560 patrón moteado



(solicitado por astenia)

- Anti-DNA y ENAs negativos. No linfopenia.
- No fiebre, no aftas orales, no Raynaud, no lesiones cutáneas, no dolor en articulaciones periféricas.
- Exploración física sin hallazgos.

**No se objetiva
Enfermedad Autoinmune Sistémica**



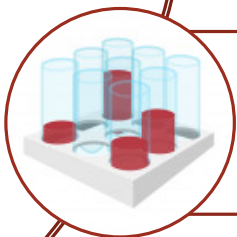
Abril 2019, CCEE Reumatología



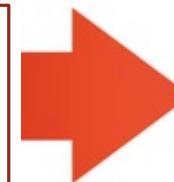
Cuadro de 1 mes de evolución, progresivo, de **poliartritis** (carpos, codos, hombros, tobillos) y **edemas periféricos**



TA 129/87 mmHg, FC 90 lpm



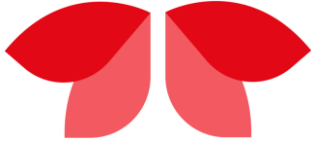
Analítica: PCR negativa, FR negativo, **Cr 0.94** (0.5-0.9), **microalbuminuria, hematuria**



**SÍNDROME
NEFRÍTICO**



Nefrología



Abril 2019

Febrícula de predominio nocturno
Hiporexia - Pérdida ponderal 2kg
Astenia



Dolor e hinchazón articular
en manos, codos, rodillas,
tobillos y pies

SÍNTOMAS

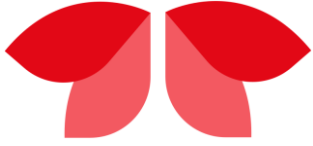


Disnea de moderados esfuerzos
(dificultad para subir escaleras)



Orinas oscuras
(no hematuria franca, no espumosas)

SÍNTOMAS



Abril 2019

EXPLORACIÓN FÍSICA

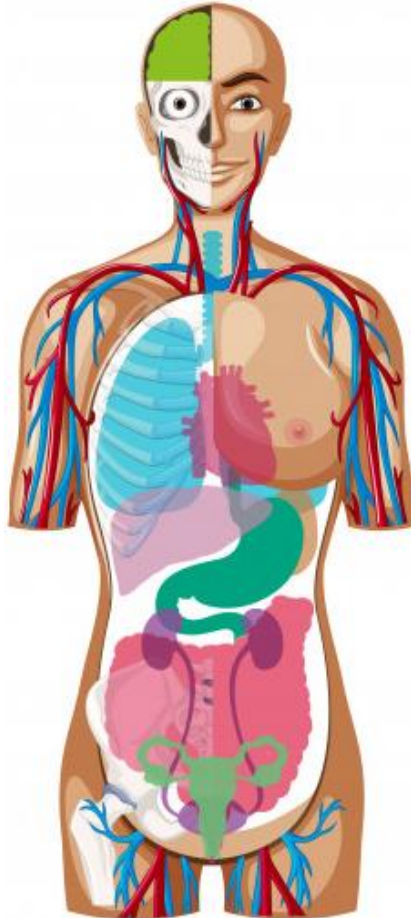
Buen estado general.

Neurológico:

Consciente.
Orientada.
Lenguaje fluido.
Pupilas isocóricas y NR.

Piel:

Palidez.
No livedo reticularis.
No fRaynaud.



Auscultación cardíaca:

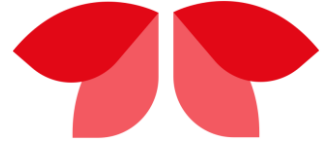
Rítmica.
Sin soplos.

Auscultación pulmonar:

Murmullo vesicular conservado
Sin ruidos añadidos.

Abdomen:

Blando y depresible.
No doloroso a la palpación.
Sin signos de peritonismo.
Sin masas ni organomegalias.



Abril 2019

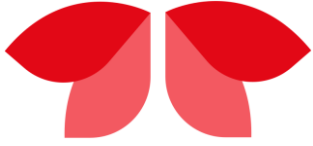
EXPLORACIÓN FÍSICA

Tendencia a la hipertensión arterial
(TAS 140-150 / TAD 90)
Resto ctes normales.

Poliartritis en codos, MCFs, IFPs, rodilla D.
Dolor en rodillas, tobillos y MTFs.

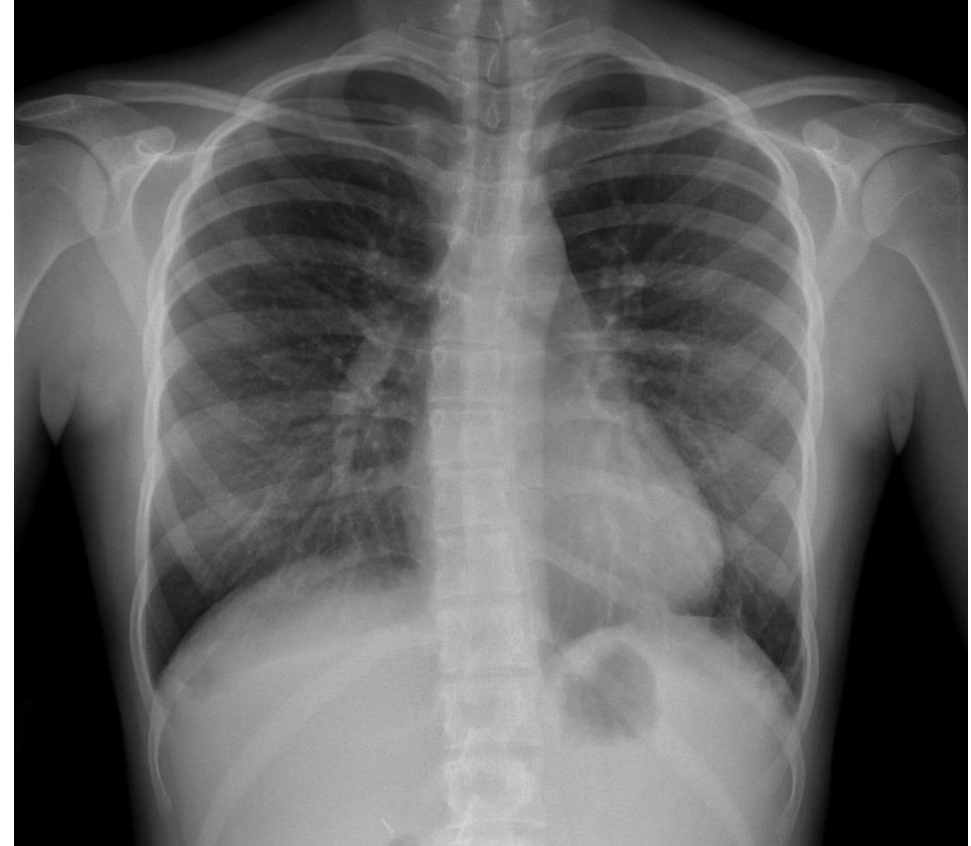
Edemas foveales en manos, piernas y pies.

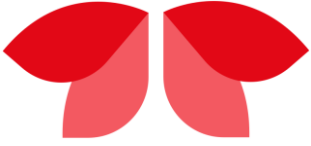




Abril 2019

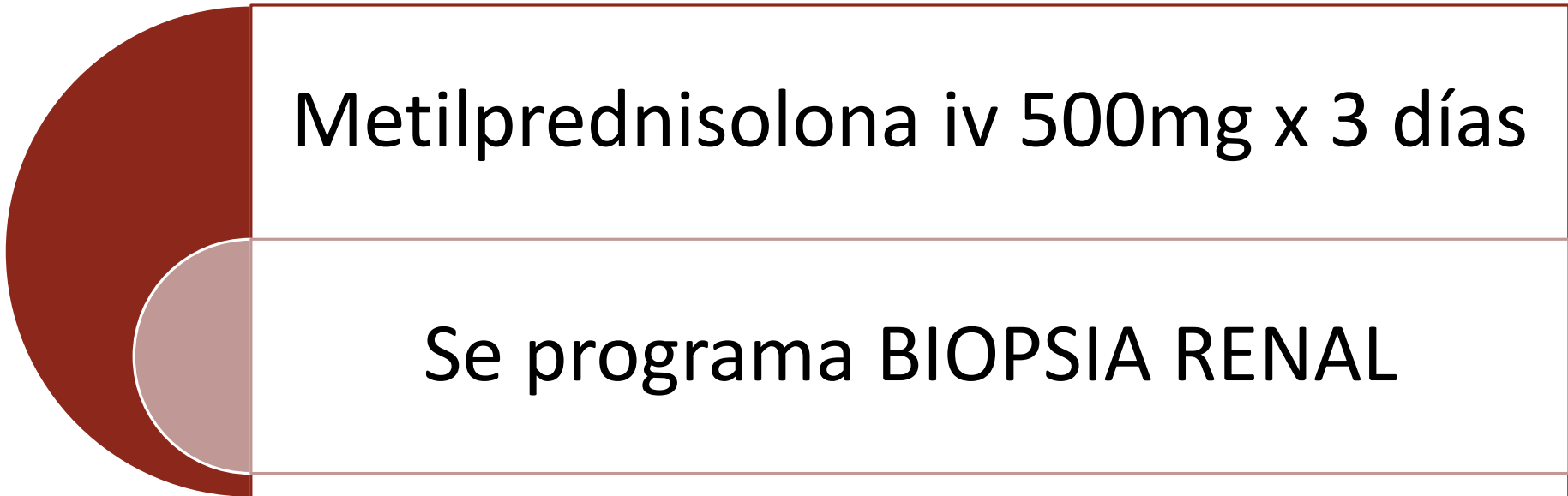
- ✓ Cr 0.92, FG>90
- ✓ Leucopenia (1760) con linfopenia (570)
- ✓ Anemia (Hb 8.7), VCM normal
- ✓ Coombs directo positivo IgG +++
- ✓ Hematuria con 60% erit dismórficos
- ✓ Microalbuminuria (CAC 227)
- *Test de embarazo negativo*
- *Autoinmunidad pendiente*

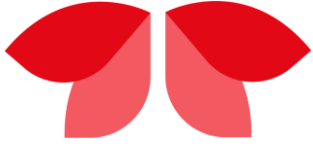




Abril 2019

Ante la gravedad del cuadro clínico...





Abril 2019

A las 48 h de ingreso...

- Aumento del trabajo respiratorio
- Hemoptisis franca
- Crepitantes dispersos
- Anemización brusca → Hb 6.8
- Hipoxemia → SatO2 78%

UCI



HEMORRAGIA ALVEOLAR



A diagram consisting of three concentric circles on the left side of the slide. The outermost circle is light red, the middle one is a slightly darker shade of red, and the innermost one is a very light pink. These circles are partially overlaid by a table structure.

Hemorragia alveolar difusa	• Acumulo de hematíes en alveolos pulmonares • Disrupción de la integridad de la interfase alveolo-capilar
	• Enfermedad grave, potencialmente mortal y que requiere atención inmediata
	• Hemorragia alveolar local: infección o causa local • Hemorragia alveolar difusa: enfermedad sistémica → causa inmune o no inmune

- Acumulo de hematíes en alveolos pulmonares
- Disrupción de la integridad de la interfase alveolo-capilar

- Enfermedad grave, potencialmente mortal y que requiere atención inmediata

- Hemorragia alveolar local: infección o causa local
- Hemorragia alveolar difusa: enfermedad sistémica → causa inmune o no inmune

Clínica

Disnea de
pocos días

Hipoxemia

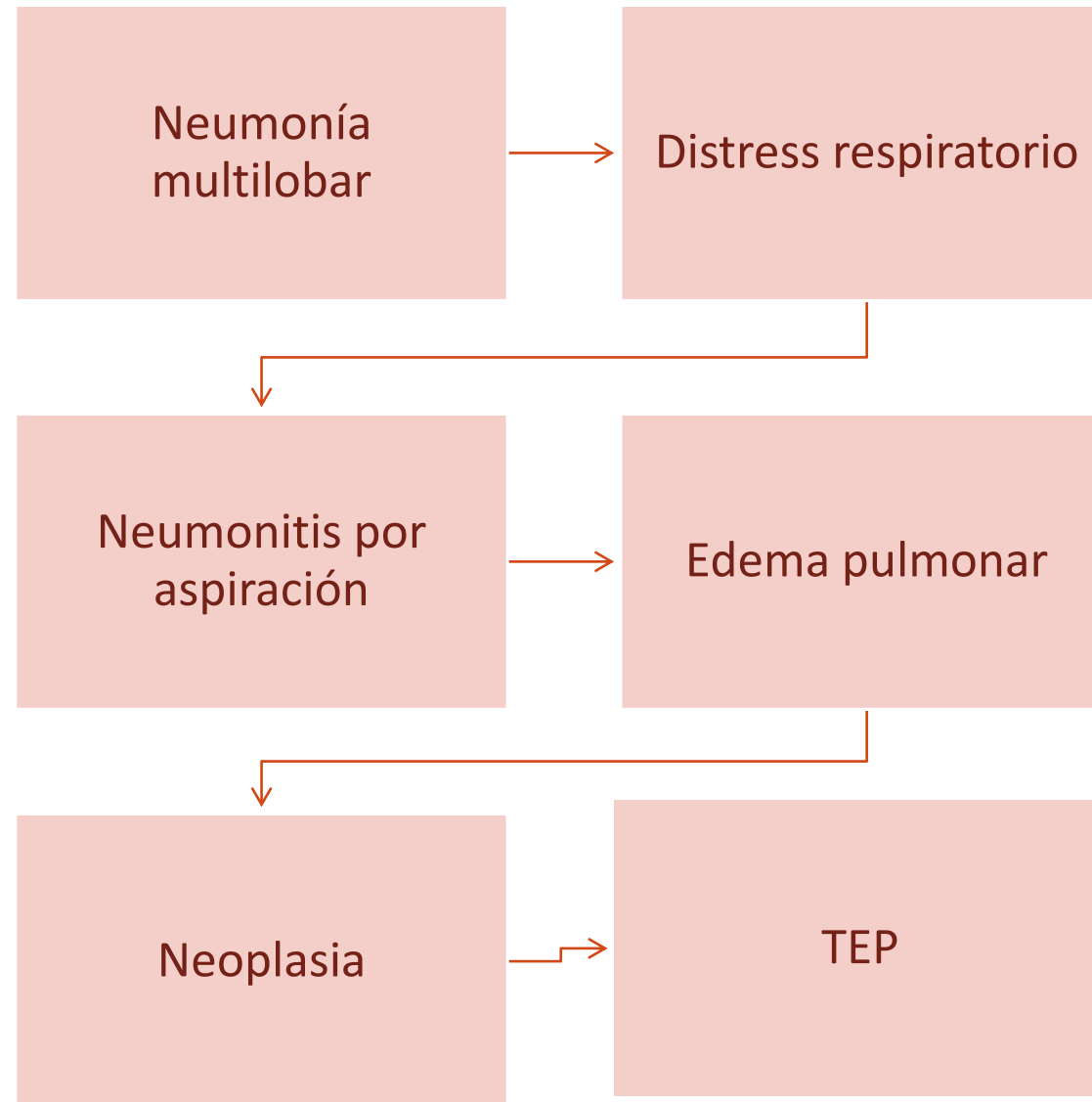
Caída del
nivel de Hb

Hemoptisis

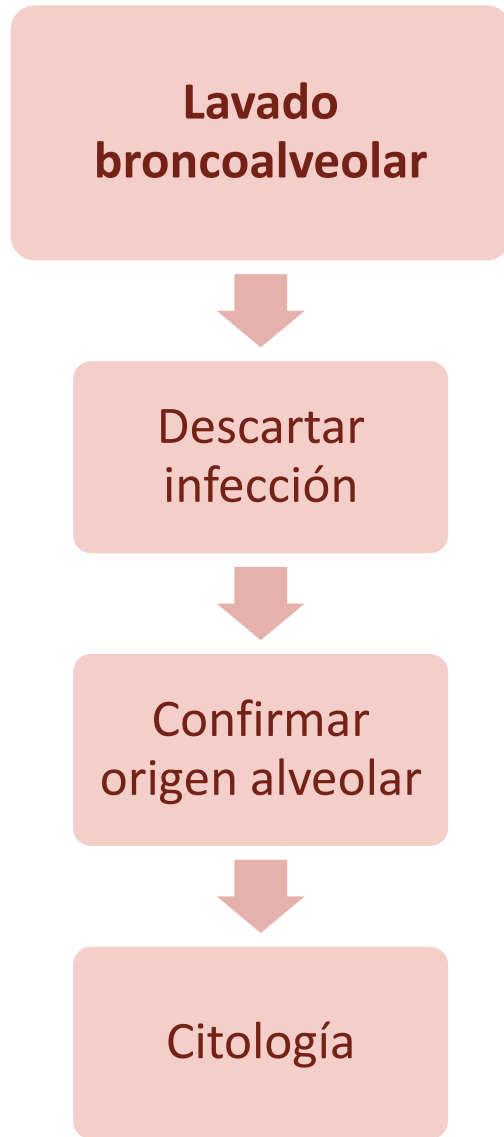
Infiltrados
pulmonares



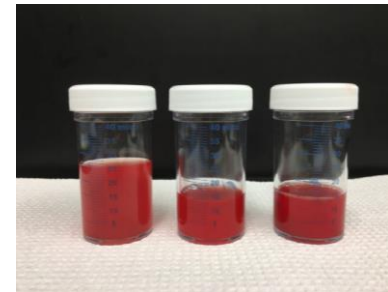
Diagnóstico diferencial



Broncoscopia: sangrado bronquial o alveolar



Instilar y recoger 3 alícuotas de 50 ml de salino
Característico de HA → lavados seriados más hemorrágicos



Confirmar hemorragia alveolar → >20% siderofagos (eritrocitos fagocitados por macrófagos alveolares)
Descartar neoplasia

Pruebas función respiratoria

Pruebas función respiratoria

Aumento de DLCO
previsto o del 30%
basal

Mayor absorción de
monóxido de
carbono por
aumento del
volumen sanguíneo
dentro del intersticio
pulmonar

Alta afinidad de la
hemoglobina por el
monóxido de
carbono

Ayuda diagnóstica en
las primeras 24-72

Biopsia pulmonar → gold standard

Patrones histopatológicos

Capilaritis

- Infiltración neutrofílica de septos alveolares
- Pérdida de integridad estructural capilar
- Paso de eritrocitos a espacios alveolares e intersticio → necrosis fibrinoide del intersticio

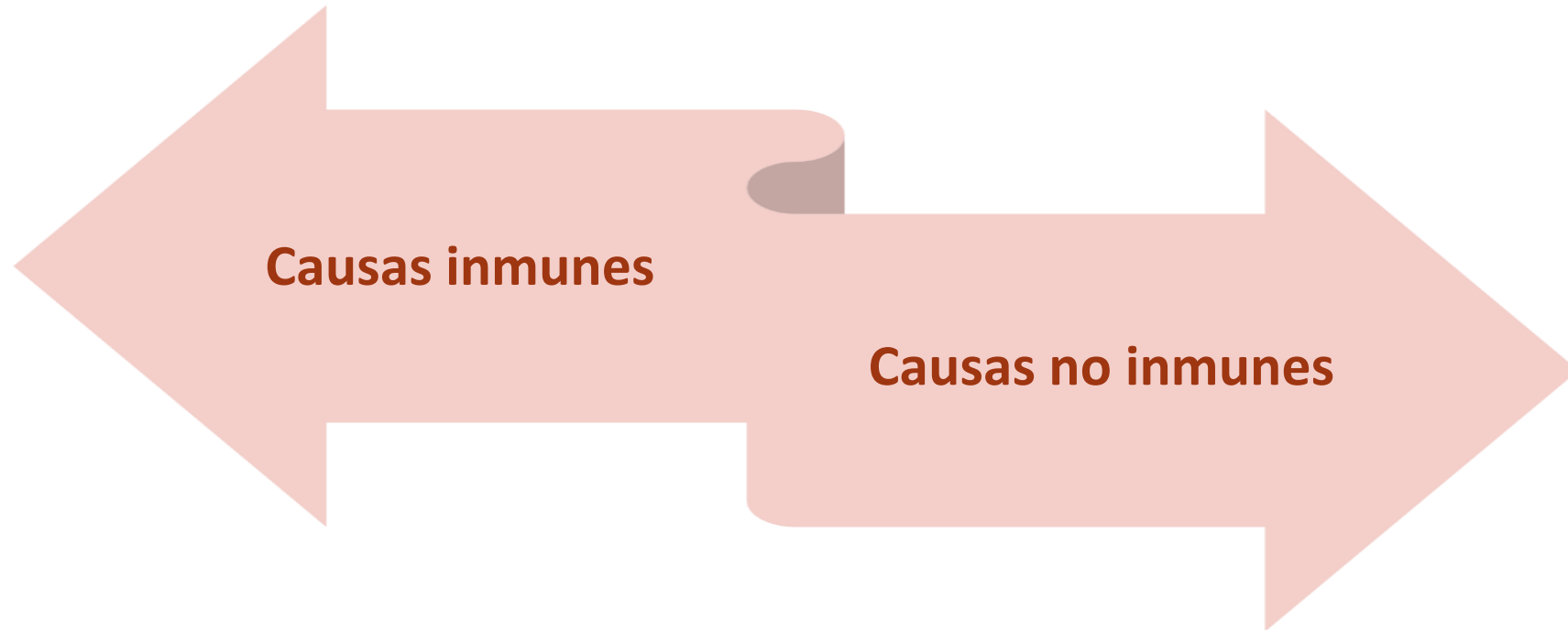
Hemorragia pulmonar blanda

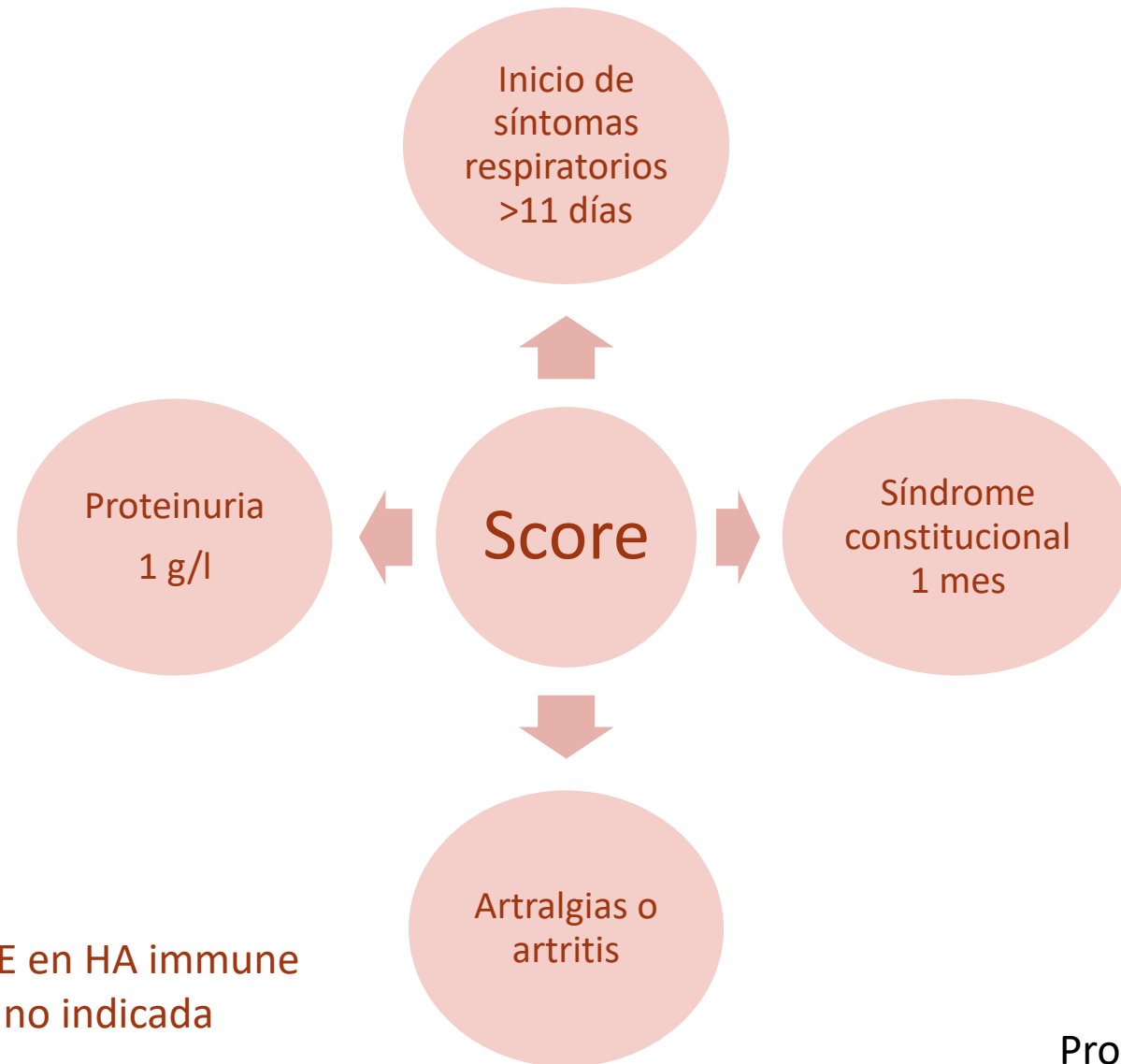
- Acumulación de eritrocitos y fibrina en espacios alveolares sin inflamación ni destrucción de estructuras alveolares

Daño alveolar difuso

- Edema de septos alveolares
- Formación de membranas hialinas
- Infección, tóxicos

Causas hemorragia alveolar





Reducir el retraso en inicio de CE en HA immune
Reducir la administración de CE no indicada

Prost N et al. Lung 2013

**Causas no
inmunes de
hemorragia
pulmonar**

Hemodinámicas: disfunción ventrículo izq,
estenosis mitral, tumor atrial

Alteraciones de coagulación

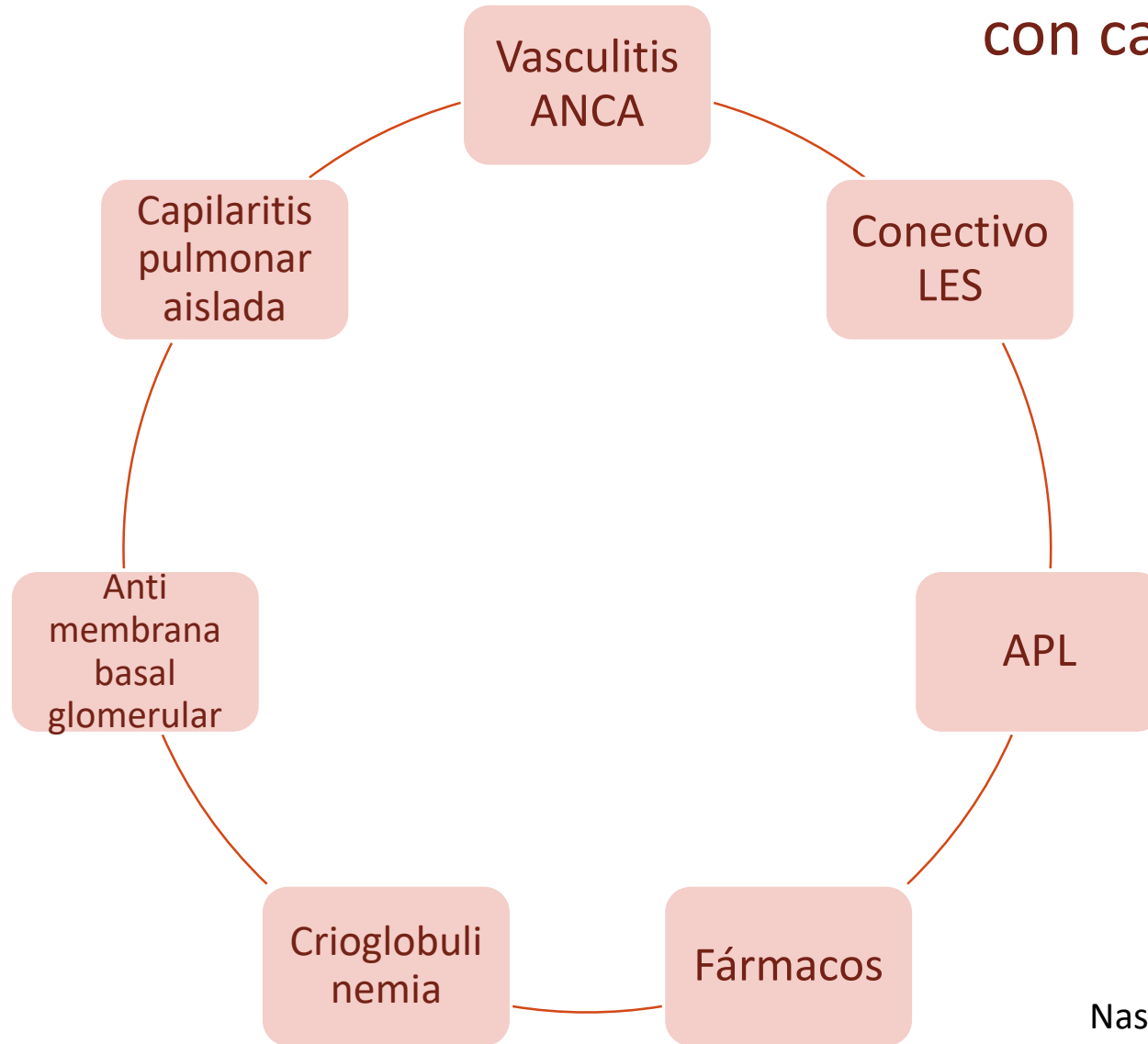
Infección

Linfangioleiomatosis

HTP en enf venoclusiva

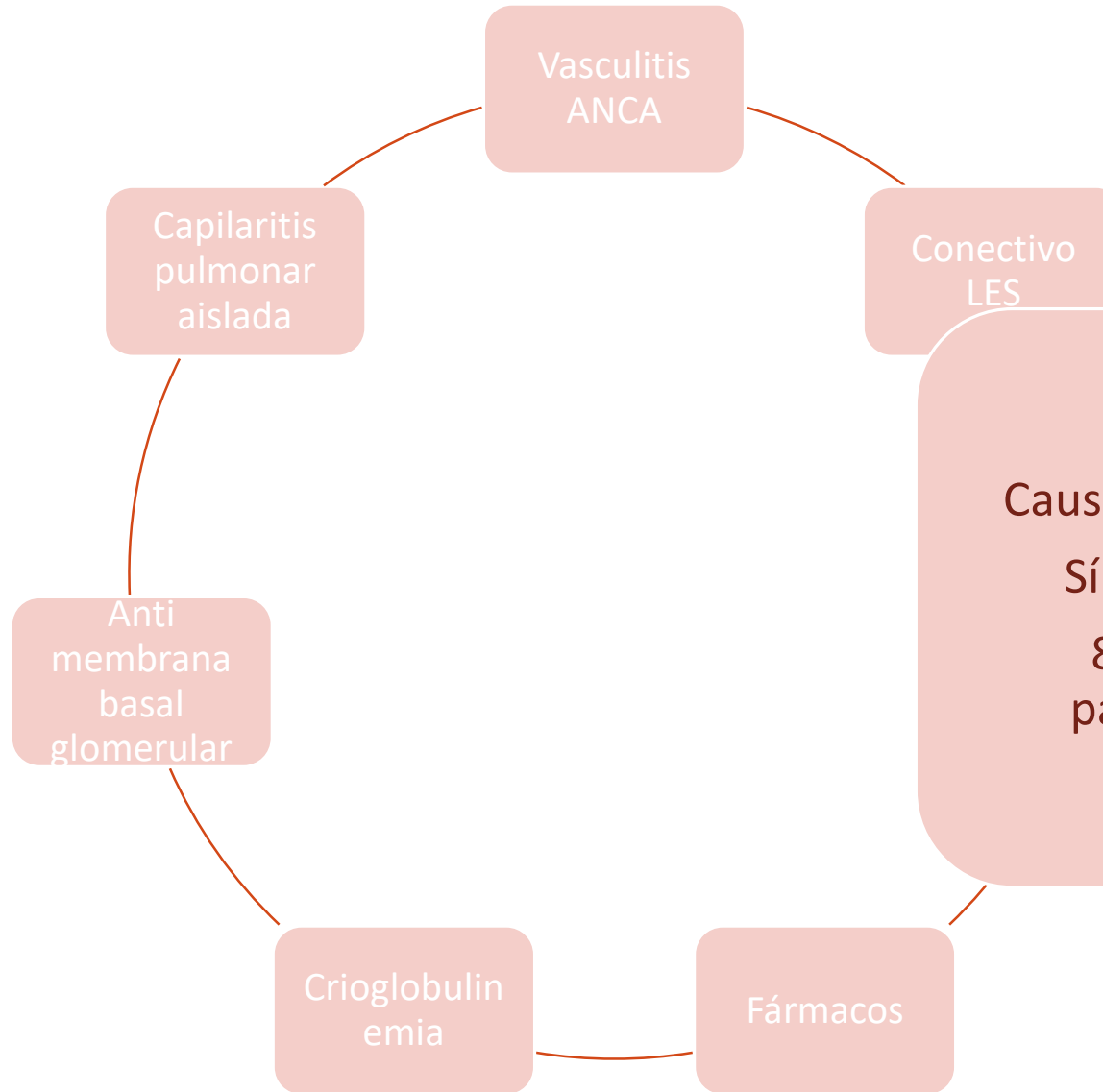
Hemosiderosis idiopática

Causas de hemorragia pulmonar con capilaritis



Nasser MD et al. Semin Respir Crit Care Med 2018

Causas de hemorragia pulmonar con capilaritis



Vasculitis ANCA

Causa mas frecuente de HA y GN necrotizante

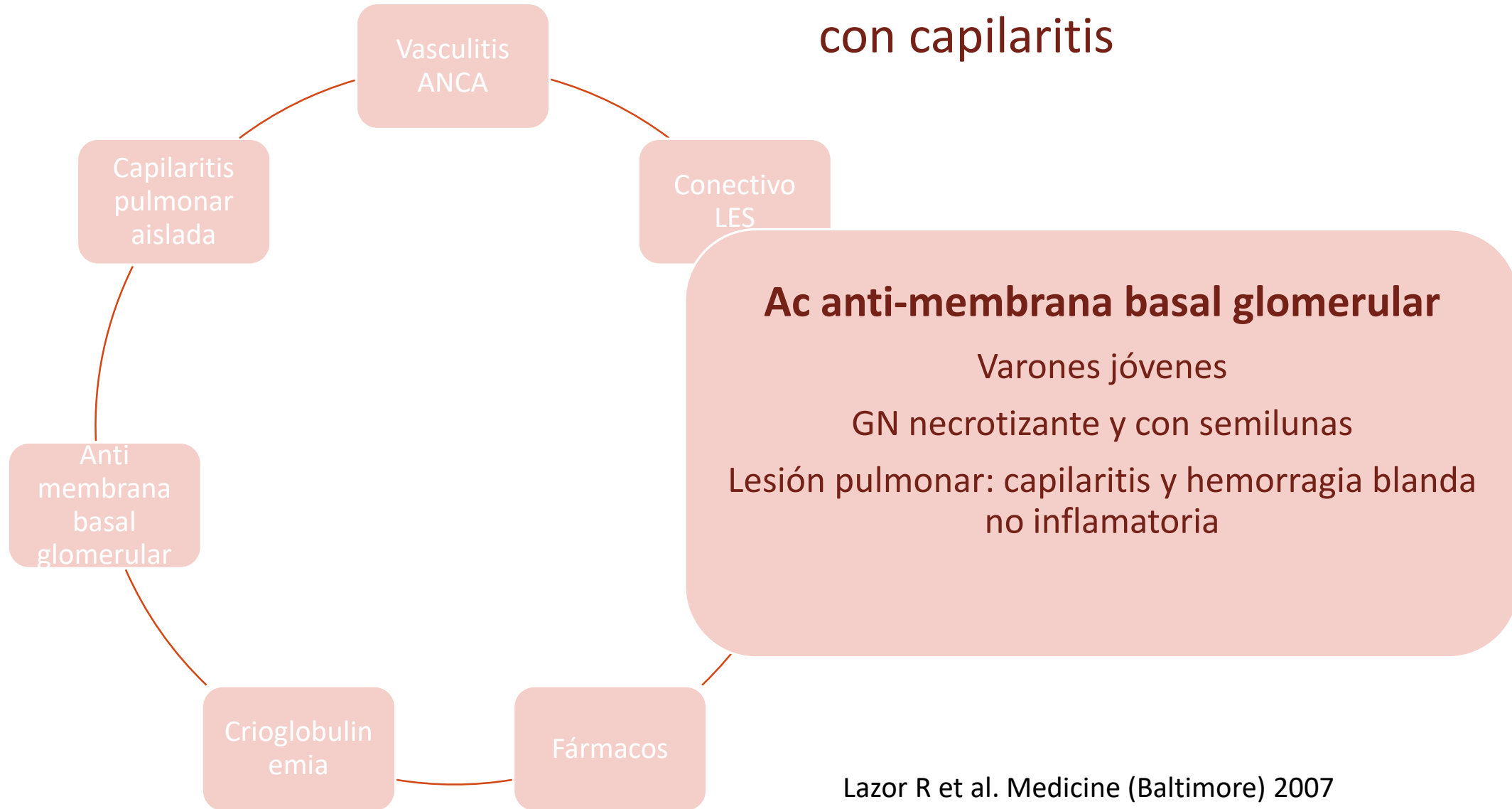
Síntomas sistémicos y vasculitis cutánea

85% granulomatosis con poliangiitis y panarteritis microscópica serán ANCA +

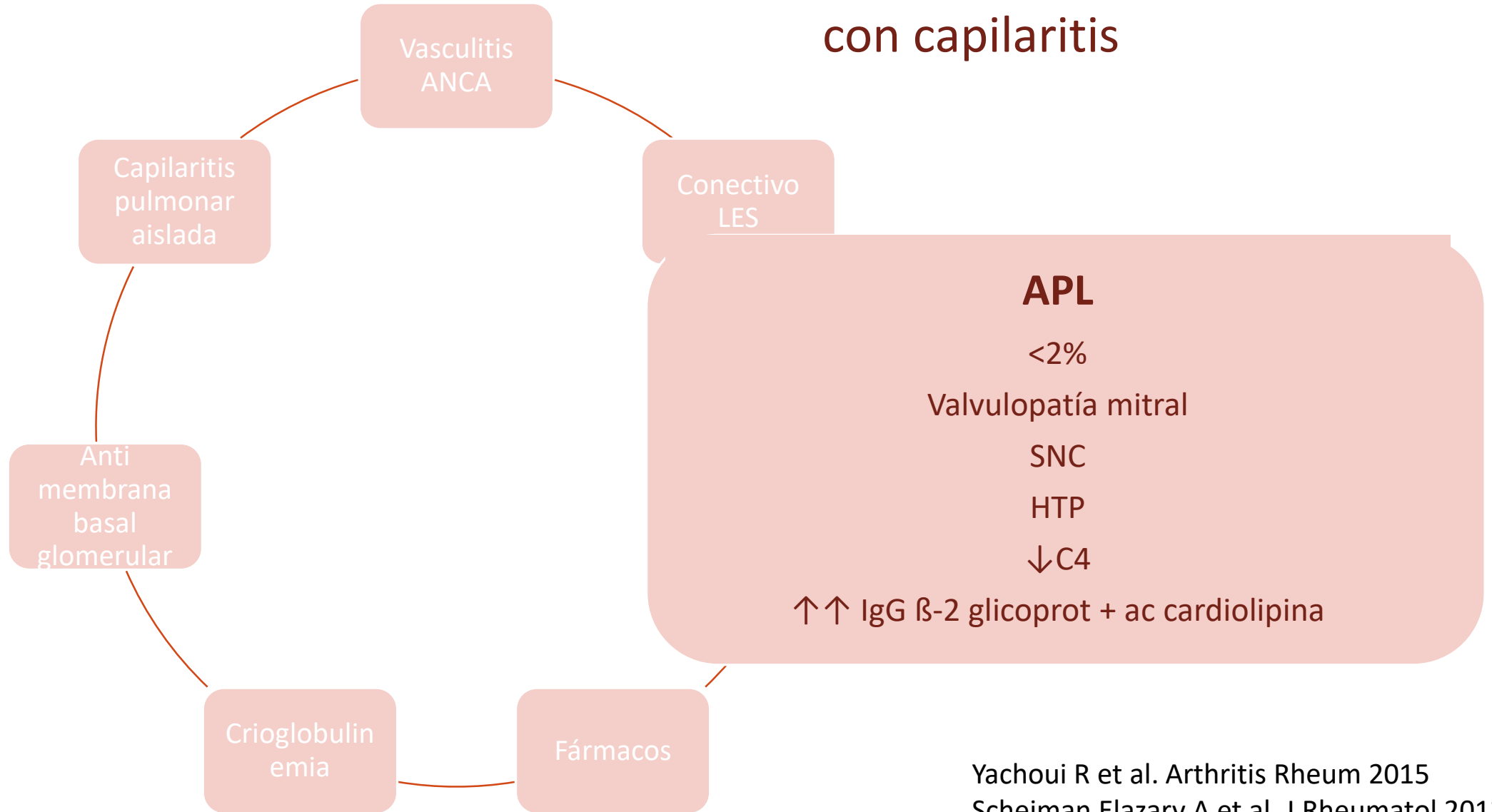
Complemento normal

Comarmond C et al. Medicine (Baltimore) 2014

Causas de hemorragia pulmonar con capilaritis

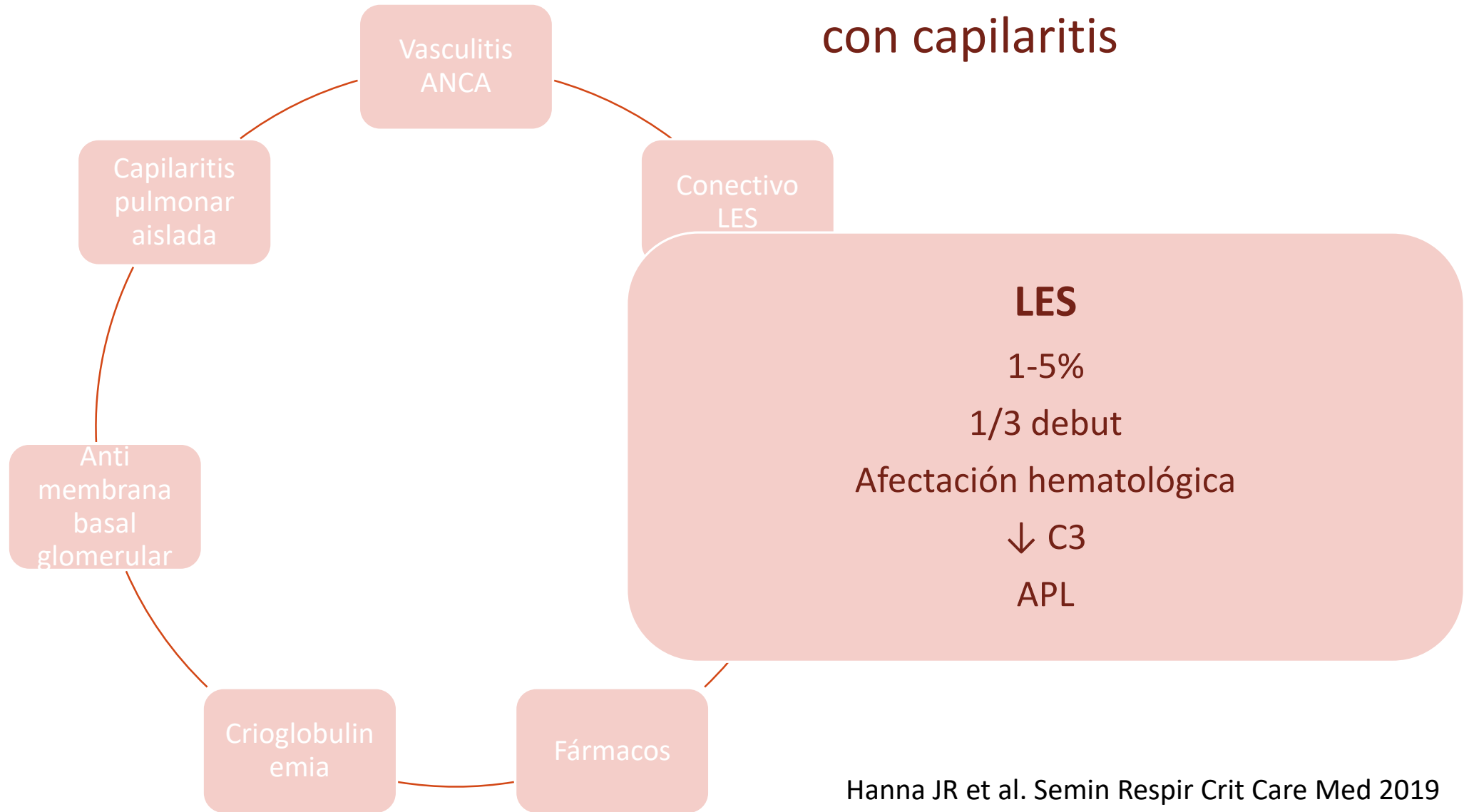


Causas de hemorragia pulmonar con capilaritis



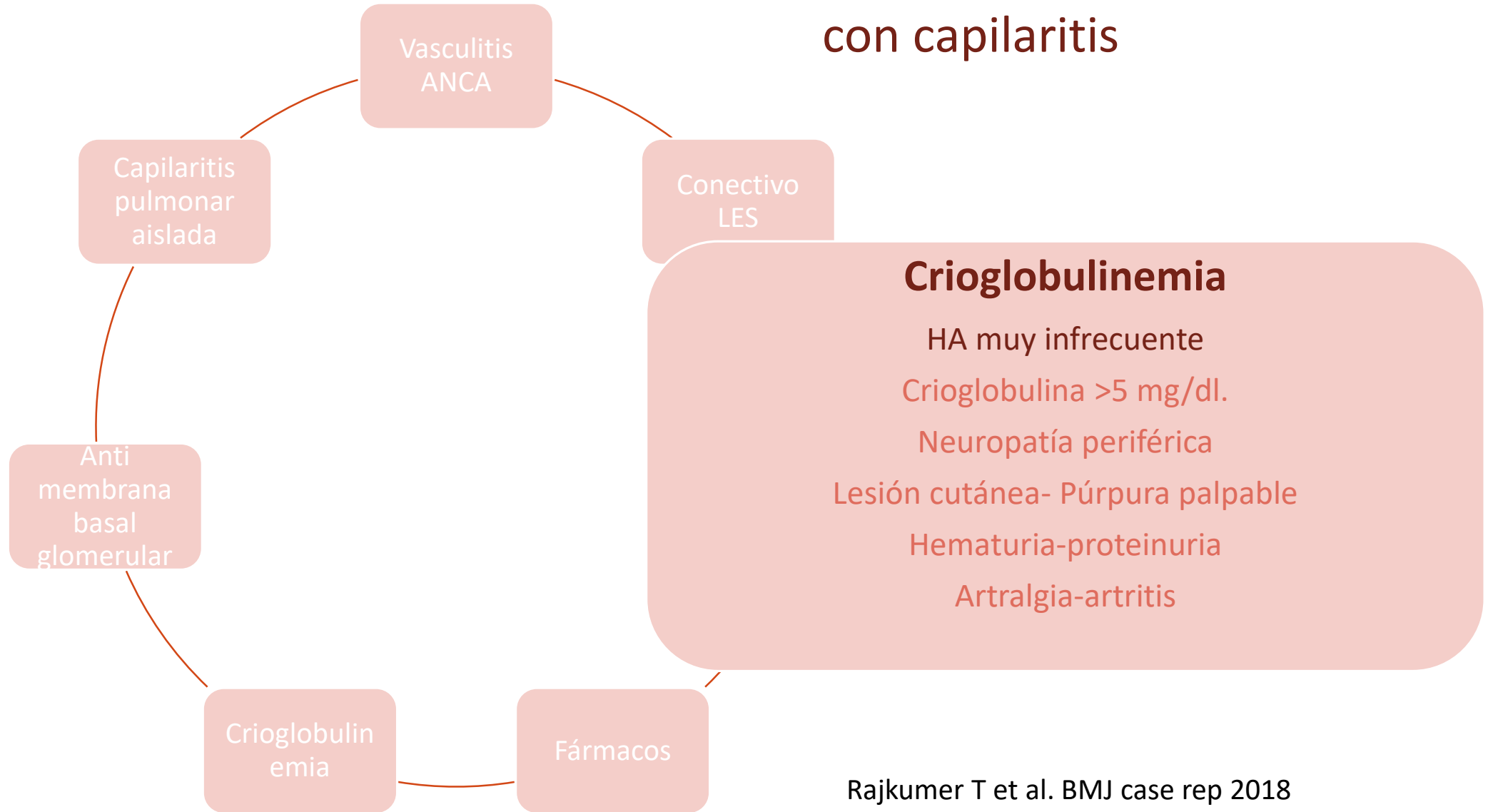
Yachoui R et al. Arthritis Rheum 2015
Scheiman Elazary A et al. J Rheumatol 2012

Causas de hemorragia pulmonar con capilaritis



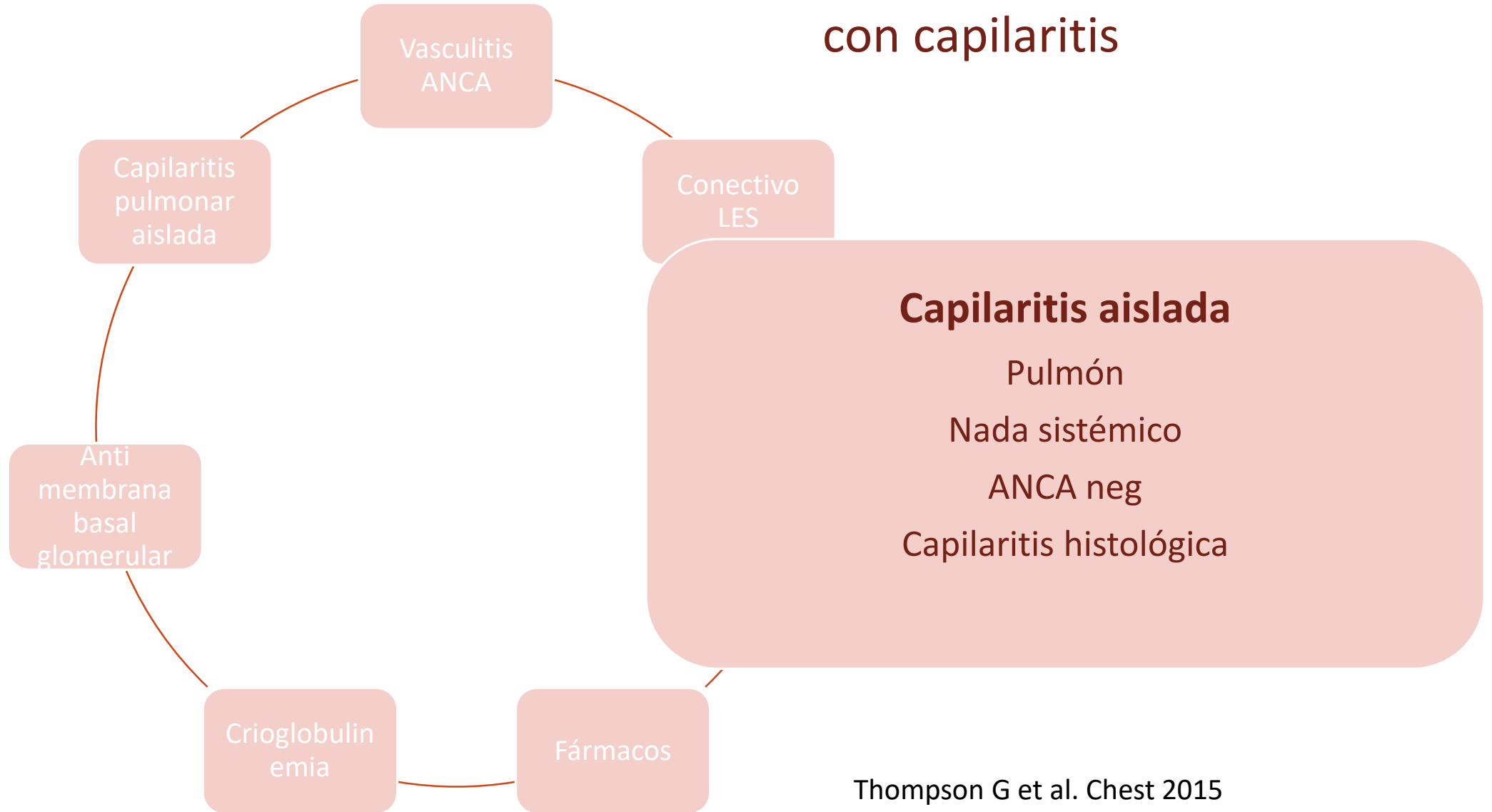
Hanna JR et al. Semin Respir Crit Care Med 2019
Andrade C et al. Lupus 2016

Causas de hemorragia pulmonar con capilaritis



Rajkumer T et al. BMJ case rep 2018

Causas de hemorragia pulmonar con capilaritis

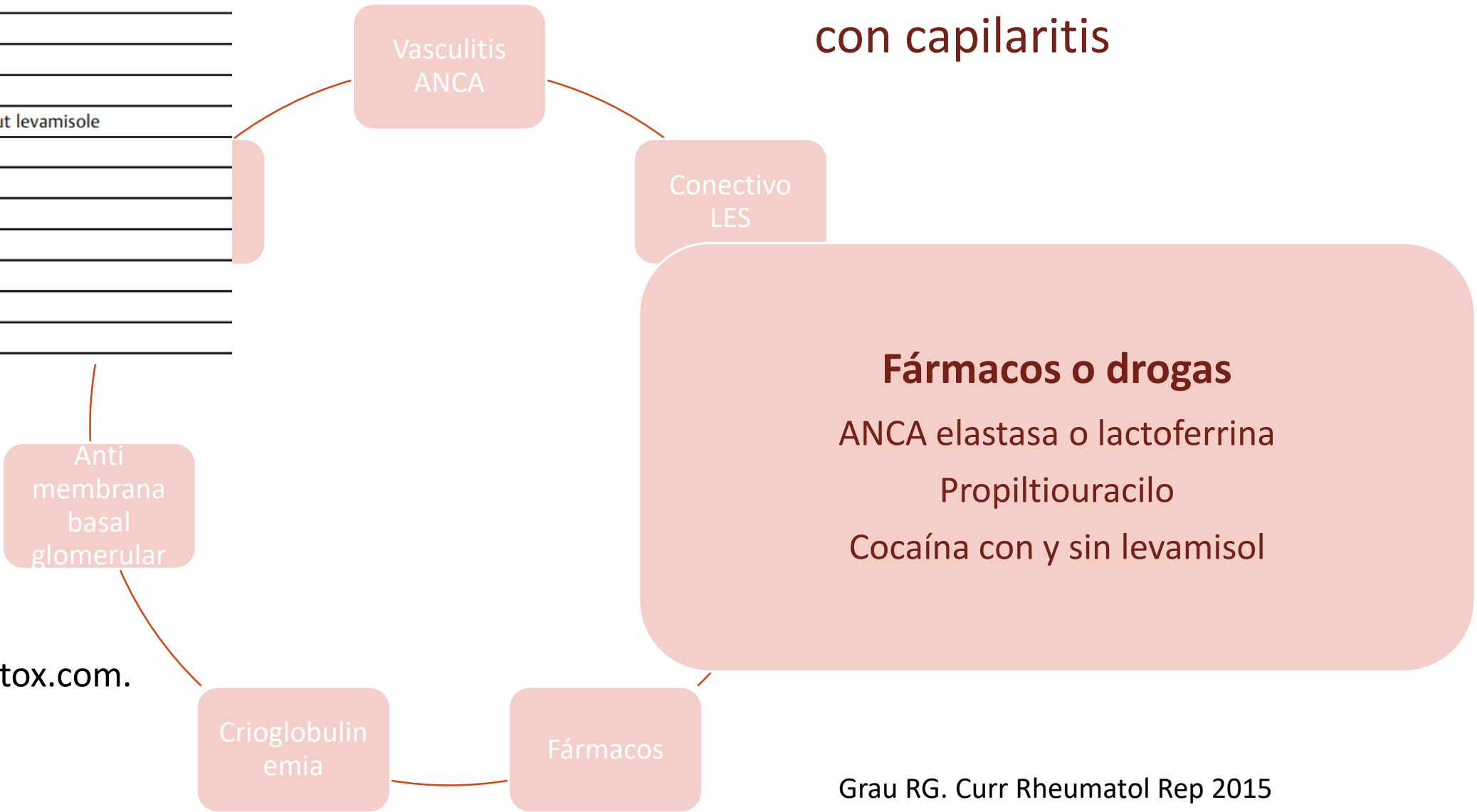


Thompson G et al. Chest 2015

Causas de hemorragia pulmonar con capilaritis

Allopurinol
All-trans retinoic acid
Carbimazole
Crack cocaine with or without levamisole
Diphenylhydantoin
Gemcitabine
Hydralazine
Methimazole
Penicillamine
Propylthiouracil
Sulfasalazine

www.pneumotox.com.



Laboratorio Anemia

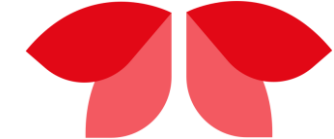
↑LDH

Leucocitosis

Función renal

Orina

ANCA's, ANA, DNA, ENA's, anti-GBM, coagulación, APL



Abril 2019

EXPLORACIÓN FÍSICA

Regular estado general.
Intenso trabajo respiratorio.

Neurológico:

Consciente.
Orientada.
Lenguaje fluido.
Pupilas isocóricas y NR.

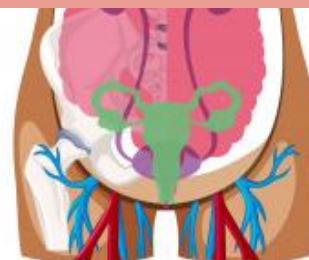
Piel:

Palidez.
No livedo reticularis.
No fRaynaud.



Constantes

Afebril
TA 180/100 mmHg
FC 102 lpm
FR 35 rpm
SatO2 100% VMK reserv



Auscultación cardíaca:

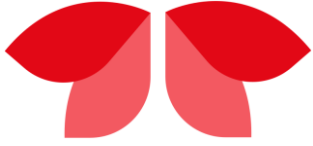
Rítmica.
Sin soplos.

Auscultación pulmonar:

Crepitantes dispersos.

Abdomen:

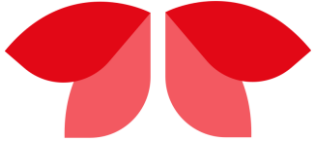
Blando y depresible.
No doloroso a la palpación.
Sin signos de peritonismo.
Sin masas ni organomegalias.



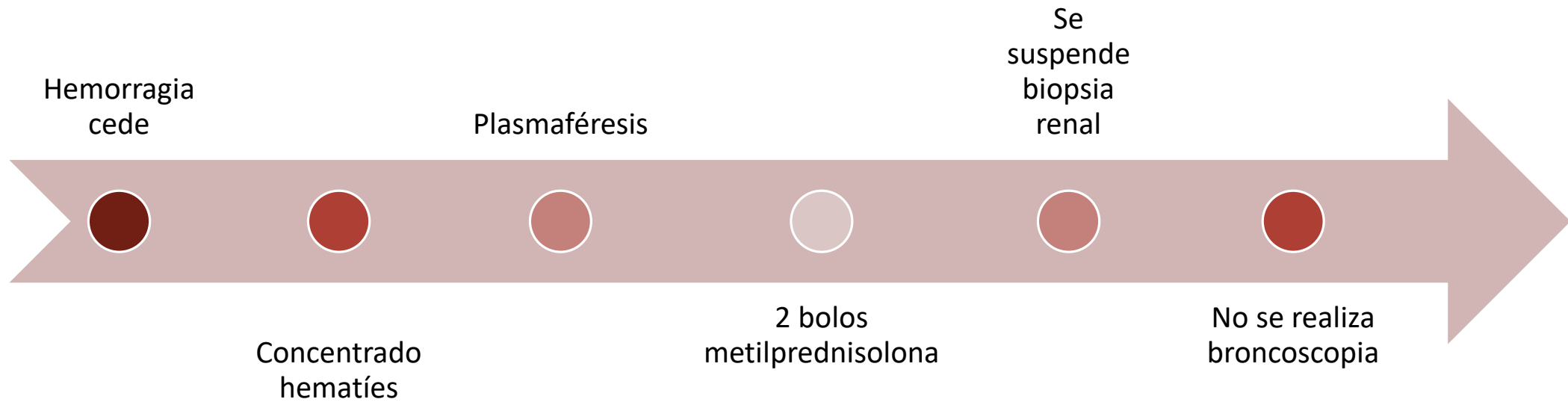
Abril 2019

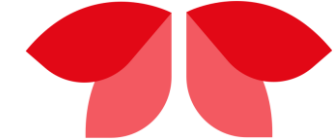
- Cr 0.96, FG 88
- CPC 2114, hematíes 1260 (70% dismorf)
- Alb 2722, ProtT 5.3, TG 290
- Hb 6.6, VCM 84, BrT, LDH, haptoglob, ferritina, transf normales
- PCR 0.88 mg/dl, VSG 15
- **Leucopenia 3870** (N 2520, **linfopenia 900**)
- Plaquetas 131000
- **Hipergammaglobulinemia (1.7 g/dl)**

- ANA 1/1280 patrón homogéneo
- Anti-DNA >667
- Hipocomplementemia (C3 15.6, C4 <2)
- Anti-MBG 41.8 (0-18)
- **Crioglobulinemia tipo III: IgG policlonal (3.75 mg/dl) e IgM e IgA policlonaes.**
- ENAs, ANCA, FR, CCP, AL y APA negativos
- Sin alteraciones de la coagulación



Abril 2019

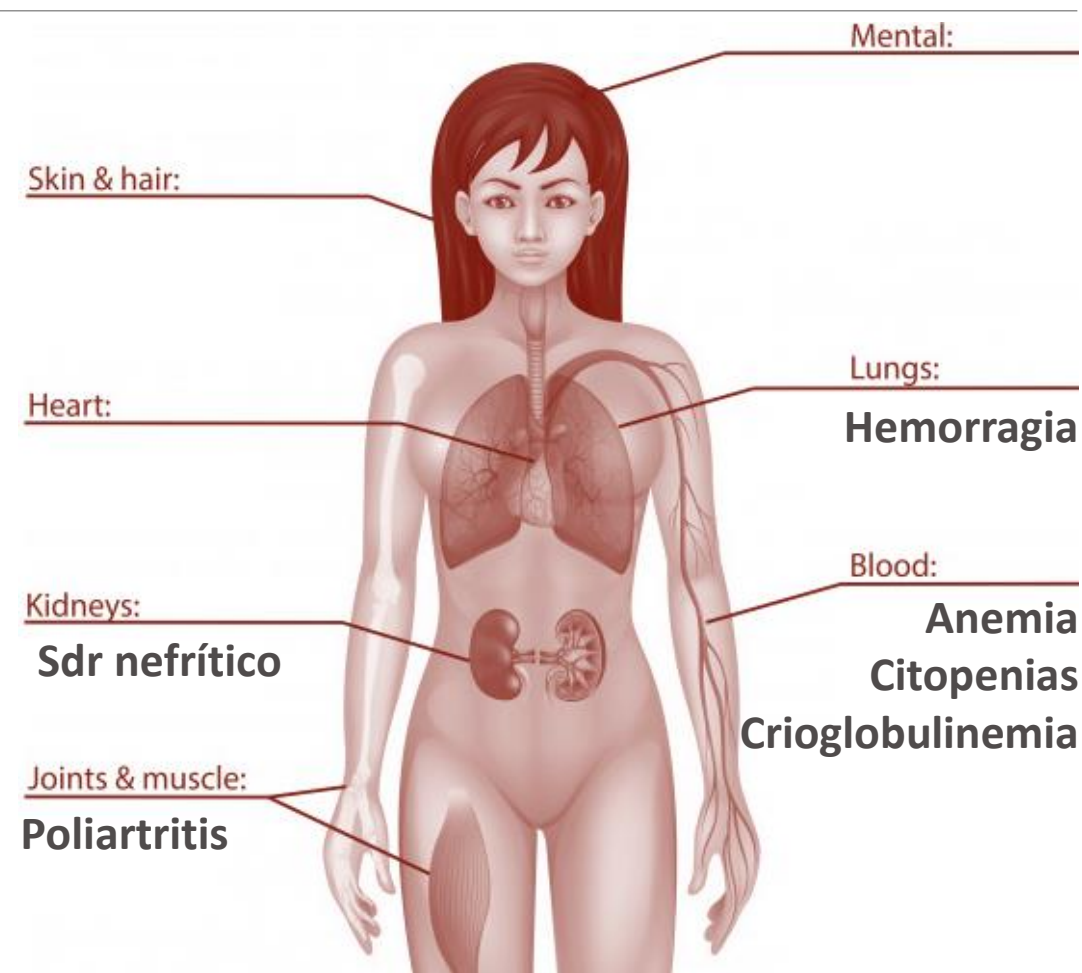




Diagnóstico

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

con afectación articular,
hematológica, renal y
pulmonar



Pulmonary Complications of Systemic Lupus Erythematosus

Jennifer R. Hannah, MSc, MRCP¹ David P. D'Cruz, MD, FRCP²

¹ Department of Rheumatology, King's College London, London, United Kingdom

² Louise Coote Lupus Unit, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

Address for correspondence David P. D'Cruz, MD, FRCP, Consultant Rheumatologist, Louise Coote Lupus Unit, Guy's Hospital, Great Maze Pond, London SE1 9RT, United Kingdom (e-mail: david.d'cruz@kcl.ac.uk).

Semin Respir Crit Care Med 2019;40:227–234.

Complicaciones pulmonares en LES:
50-70% durante el curso de la enfermedad

Narváez et al. *Arthritis Research & Therapy* (2018) 20:280
<https://doi.org/10.1186/s13075-018-1776-8>

Arthritis Research & Therapy

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from the Spanish rheumatology society lupus registry (RELESSER) cohort



Javier Narváez^{1*}, Helena Borrell¹, Fernando Sánchez-Alonso², Iñigo Rúa-Figueroa³, Francisco Javier López-Longo⁴, María Galindo-Izquierdo⁵, Jaime Calvo-Alén⁶, Antonio Fernández-Nebro⁷, Alejandro Olivé⁸, José Luis Andreu⁹, Víctor Martínez-Taboada¹⁰, Joan Miquel Nolla¹, José María Pego-Reigosa¹¹ and on behalf of the RELESSER Study Group

Manifestaciones pleuropulmonares en 31% de LES
Hemorragia pulmonar 0.8%

Factores de riesgo

Actividad de la enfermedad

Glomerulonefritis tipo III y IV

APL +

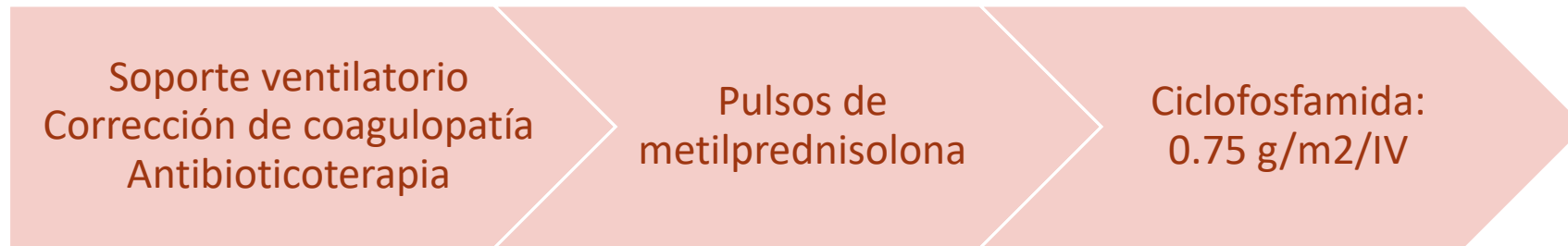
↑ DNA

↓ complemento

↑ SLEDAI

Manifestaciones psiquiátricas

El tratamiento óptimo no se ha definido por ensayos randomizados



Systematic Review of Diffuse Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus

Focus on Outcome and Therapy

Christina Ednalino, MD, Julie Yip, DO, and Steven E. Carsons, MD

J Clin Rheumatol 2015

Supervivencia ha mejorado en las últimas tres décadas

- CE y CF: 74% vs 49%
- Avances en el paciente crítico
- Tratamiento de infecciones

Plasmaferesis

- No parece mejorar la supervivencia
- Indicado al menos hasta descartar enfermedad por ac-MBG.
- Necesarios estudios para valorar su utilidad en HA-LES

EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis

M Yates,^{1,2} R A Watts,^{2,3} I M Bajema,⁴ M C Cid,⁵ B Crestani,⁶ T Hauser,⁷
B Hellmich,⁸ J U Holle,⁹ M Laudien,¹⁰ M A Little,¹¹ R A Luqmani,¹² A Mahr,¹³
P A Merkel,¹⁴ J Mills,¹⁵ J Mooney,¹ M Segelmark,^{16,17} V Tesar,¹⁸ K Westman,¹⁹
A Vaglio,²⁰ N Yalçındağ,²¹ D R Jayne,²² C Mukhtyar¹ *Ann Rheum Dis* 2016;

Inducción-remisión: corticoides + ciclofosfamida o rituximab

Plasmaferesis: creat 5.7 mg/dl debido a GN rapidamente progresiva o en recaídas.

Plasmaferesis: considerar en tratamiento de hemorragia alveolar difusa

Plasmaferesis

- Ravindran V et al. Rheumatology 2010

Inmunoglobulinas: terapia adicional. Sin impacto sobre la mortalidad

- Shen M et al. Lupus 2010

Rituximab: 375 mg/m²/semana.
Respuesta favorable y relativamente rápida en series de casos y casos aislados

- Tse JR et al. Lupus 2015

Durante la fase aguda de sangrado se puede conseguir la hemostasia inmediata → Factor activado recombinante VIIa → como terapia puente

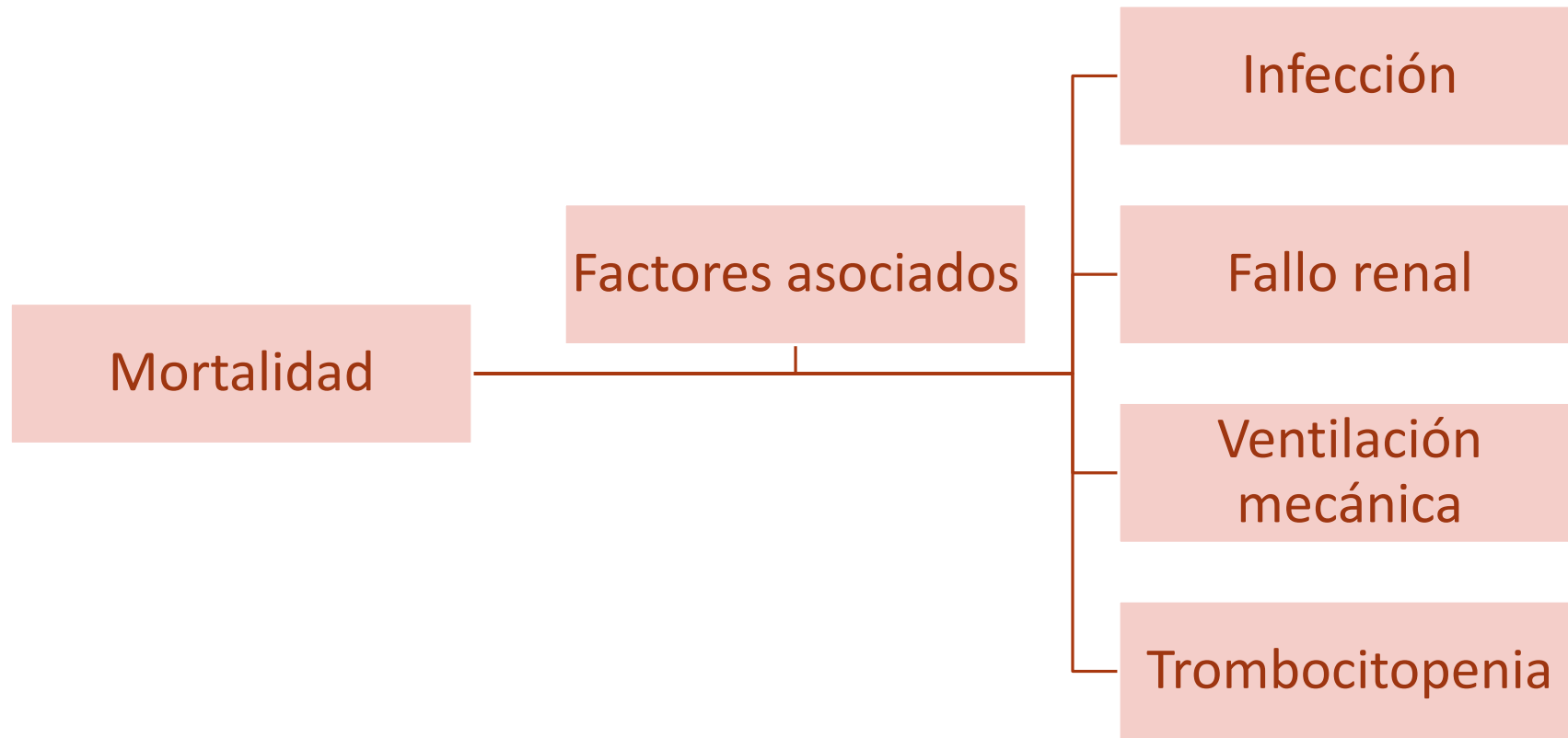
- Formación del complejo factor tisular VIIa → activa factor X → genera trombina → coágulo
- Pathak V et al. Lung 2015

Fallo respiratorio hipoxémico refractario → Membrana extracorpórea de oxigenación (ECMO) → terapia puente. Puede ser complicado por tener que mantener la anticoagulación y el riesgo de empeorar la HA

- Abrams D et al. ASAIO J 2015

Exceso de anticoagulación → suspender anticoagulantes, vitamina K, concentrado complejo protrombina cuatro factores, antifibrinolíticos, concentrados de plaquetas, factor activado recombinante VIIa

Factores de mortalidad



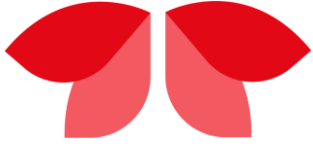
Martinez-Martinez MU et al. J Rheumatol. 2014

Factores asociados a mayor riesgo de infección

- Ventilación mecánica
- Hipocomplementemia
- Aumento de PCR

Factores asociados a menor riesgo de infección

- No tratamientos previos para LES



Abril 2019

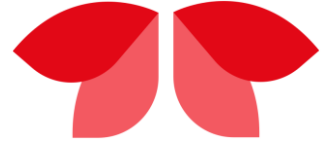
- **Respiratorio:** *Aumento de la FR y el trabajo respiratorio*, por lo que precisa soporte con VMNI tipo BiPAP a las 48 de ingreso en UCI. Posteriormente se desescala a oxigenoterapia de alto flujo. Se retira O2 previo al alta de UCI.



- *Ecocardiografía: No alteraciones de la contractilidad. No disfunción valvular. No signos de endocarditis. No derrame pericárdico.*
- *Mejoría radiológica progresiva.*

- **Renal:** *Tendencia a la oliguria* que precisa furosemida; y *tendencia a la hipertensión* que precisa 3 fármacos (enalapril, doxazosina y amlodipino).

- **Hemodinámica:** 6 concentrados hematíes.
- **Infeccioso:** Afebril y sin signos de infección. Ceftriaxona iv profiláctica (7 días).
- **Riesgo trombótico:** HBPM profiláctica.
- **Neurológico:** Estable.



Tratamiento

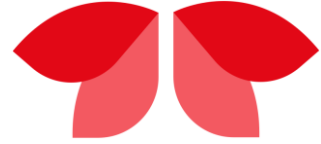
• **Metilprednisolona iv 500mg x 5 días**

• **Plasmaféresis x 6 sesiones**

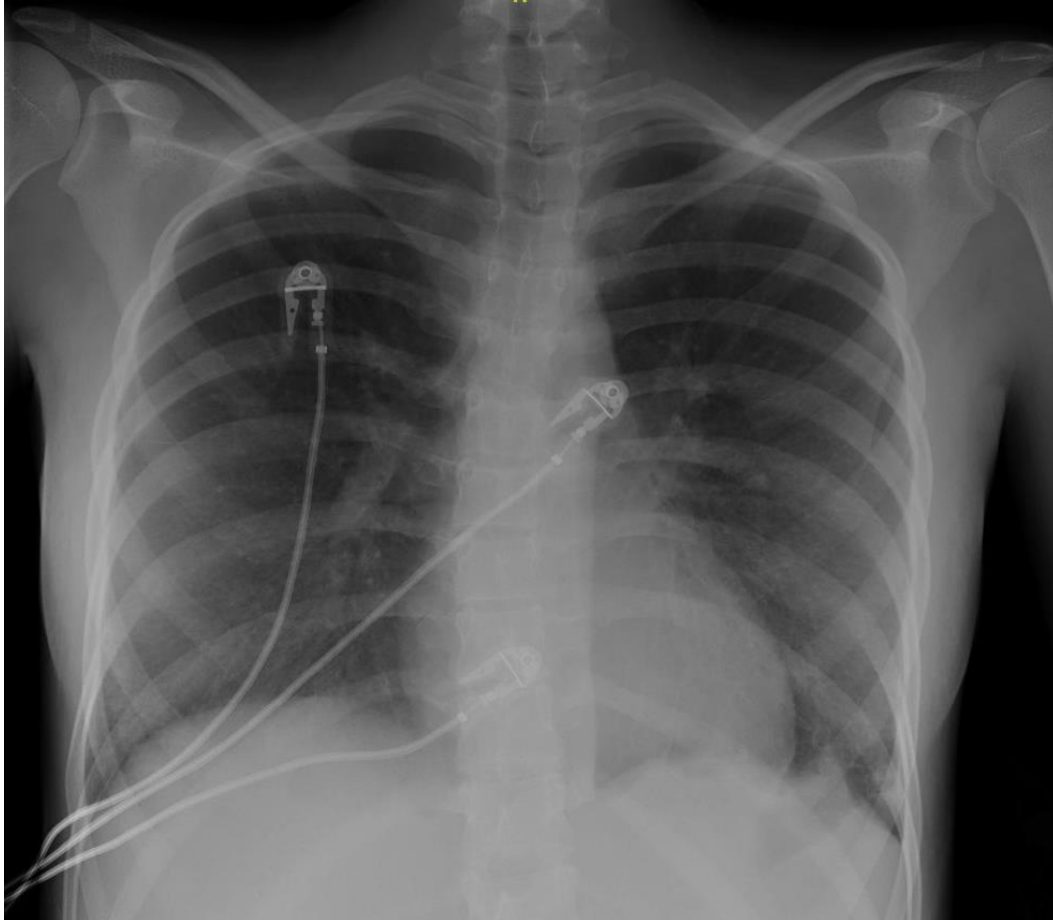
• **Ciclofosfamida iv 0,75 g/m² x 1 dosis**

• **Hidroxicloroquina 200mg/12h**

• **Cotrimoxazol 400/80mg diario**

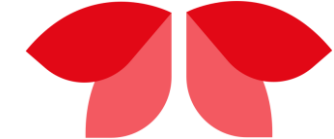


Evolución



- ✓ Tras **14 días de ingreso**, recibe el alta hospitalaria.

- ✓ Tratamiento al alta:
 - Prednisona 60mg/día
 - Hidroxicloroquina 200mg/día
 - Cotrimoxazol (400/80)mg/día
 - Enalapril 10mg/día
 - Se programa nueva dosis de CFM



Evolución

- ✓ Ha recibido **3 dosis de CFM**.
- ✓ Desde junio, dada la buena respuesta y evolución, se cambia a **Micofenolato mofetil**.
- ✓ Pauta descendente de prednisona.
- ✓ **Tratamiento actual:**
 - Prednisona 5mg/día
 - Hidroxicloroquina 200mg/día
 - Micofenolato mofetil 1g/12h
 - Cotrimoxazol (400/80)mg/48h
 - Enalapril 5mg/día

Buena evolución hasta el momento

